



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 7/48	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/24009 (43) Date de publication internationale: 20 mai 1999 (20.05.99)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/02382 (22) Date de dépôt international: 6 novembre 1998 (06.11.98) (30) Données relatives à la priorité: 97/14023 7 novembre 1997 (07.11.97) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): LVMH RECHERCHE [FR/FR]; 25, rue des Peupliers, F-92752 Nanterre (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): DUMAS, Marc [FR/FR]; 61, Résidence le Windsor, 47 ter, avenue de la Mouillère, F-45100 Orléans (FR). BONTE, Frédéric [FR/FR]; 54, rue Tudelle, F-45100 Orléans (FR). (74) Mandataires: GIRAUD, Françoise etc.; Cabinet Beau de Loménie, 158, rue de l'Université, F-75340 Paris Cedex 07 (FR).		(81) Etats désignés: JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: USES OF D-XYLOSE, THE ESTERS THEREOF AND OLIGOSACCHARIDES CONTAINING XYLOSE FOR IMPROVING THE FUNCTIONALITY OF EPIDERMAL CELLS (54) Titre: UTILISATIONS DU D-XYLOSE, DE SES ESTERS ET DES OLIGOSACCHARIDES CONTENANT DU XYLOSE POUR AMÉLIORER LA FONCTIONNALITÉ DES CELLULES DE L'ÉPIDERME (57) Abstract <p>The invention concerns novel uses of d-xylose, the esters thereof and oligosaccharides containing D-xylose for improving the functionality of epidermal cells. More particularly, it concerns the use of a compound selected among the group consisting of D-xylose, its esters, in particular fatty acid esters or D-galacturonic acid ester, and oligosaccharides containing D-xylose, as cosmetic or dermatological agent for stimulating synthesis and/or secretion of proteoglycans (PG) and/or glycosaminoglycans (GAG) by keratinocytes, in particular keratinocytes of the epidermis and of tissues with a keratinocyte coating compartment such as the mucous membranes, in particular the lips, and the skin appendages, in particular hair follicles, said agent being incorporated in a cosmetic or pharmaceutical composition.</p> (57) Abrégé <p>L'invention concerne de nouvelles utilisations du D-xylose, de ses esters et des oligosaccharides contenant du D-xylose pour améliorer la fonctionnalité des cellules de l'épiderme. Elle concerne plus particulièrement l'utilisation d'un composé choisi dans le groupe constitué du D-xylose, de ses esters, en particulier les esters d'acides gras ou l'ester de l'acide D-galacturonique, et des oligosaccharides contenant du D-xylose, comme agent cosmétique ou dermatologique destiné à stimuler la synthèse et/ou la sécrétion des protéoglycannes (PG) et/ou des glycosaminoglycannes (GAG) par les kératinocytes, notamment les kératinocytes de l'épiderme et des tissus possédant un compartiment kératinocytaire de revêtement tels que les muqueuses, en particulier les lèvres, et les annexes cutanées, en particulier les follicules pileux, ledit agent étant incorporé dans une composition cosmétique ou pharmaceutique.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brazil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

Utilisations du D-xylose, de ses esters et des oligosaccharides contenant du xylose pour améliorer la fonctionnalité des cellules de l'épiderme

L'invention concerne de nouvelles utilisations du D-xylose, de ses
5 esters et des oligosaccharides contenant du xylose pour améliorer la fonctionnalité des cellules de l'épiderme.

Elle concerne plus précisément de nouvelles utilisations de ces produits dans le domaine de la cosmétique et de la pharmacie, notamment de la dermatologie, visant à améliorer cette fonctionnalité, par stimulation de la
10 synthèse des protéoglycannes et/ou des glycosaminoglycannes.

Dans l'ensemble du présent mémoire, on désignera les protéoglycannes par l'abréviation PG et les glycosaminoglycannes par l'abréviation GAG.

Lorsque l'on souhaite améliorer l'hydratation de la peau, on peut faire
15 appel à des produits dont l'action est reliée :

- soit à un effet occlusif : cette propriété permet de réguler la perte en eau par création d'une barrière qui s'oppose au passage des molécules d'eau,
- soit à un effet humectant : ces produits agissent par hygroscopie,
- soit à un effet de différenciation des kératinocytes conduisant à une
20 hydratation de la peau : cette action permet d'aboutir à la formation des cornéocytes, en particulier de l'enveloppe cornée et à celle des substances synthétisées par les kératinocytes au cours de leur différenciation,
- soit à un effet d'augmentation du pouvoir de rétention d'eau des espaces intercellulaires : cet effet peut être obtenu en favorisant la synthèse des PG
25 et/ou des GAG par les cellules de la peau, notamment par les kératinocytes et/ou les fibroblastes.

Les PG, autrefois appelés muccopolysaccharides sont des macromolécules complexes constituées d'une protéine centrale, également appelée « protéine porteuse », substituée au niveau de ses résidus sérine avec des chaînes
30 osidiques appelées GAG. Ces chaînes consistent en une succession d'hexosamines (glucosamine ou galactosamine) en alternance avec un autre sucre (glucuronique ou iduronique). Dans la peau, elles sont sulfatées en position 2, 4, 6 ou sur la fonction amine. (*Structure and metabolism of proteoglycans and glycosaminoglycans*, J. E. Silbert, *J. Invest. Dermatol.*, (1982), 79, 31-37).

Les PG, tout comme les GAG, sont sécrétés dans la peau par les kératinocytes et les fibroblastes et sont responsables pour partie de son hydratation.

L'organisme est soumis en permanence à de nombreuses agressions de la part du milieu extérieur.

La peau remplit un rôle de protection de l'organisme contre le milieu extérieur. L'épiderme est la barrière extérieure de la peau. Il est constitué notamment de kératinocytes, qui se différencient au cours de leur migration de la couche basale de l'épiderme jusqu'à la couche cornée de l'épiderme.

Une des fonctions les plus importantes de cette barrière qu'est l'épiderme, est d'empêcher la perte d'eau par l'organisme. C'est également de combattre les diverses agressions physiques, chimiques et microbiennes du milieu environnant.

La lutte contre la perte d'eau est assurée en grande partie par les PG et les GAG, présents en grande quantité dans le milieu extra-cellulaire. Ces molécules participent de manière importante à l'hydratation et à la minéralisation (fixation de contre-ions) des matrices extra-cellulaires grâce notamment à leur capacité de fixer de l'eau. Elles participent également activement au bon fonctionnement des cellules de l'épiderme.

Ces PG et GAG sont, en particulier, synthétisés par les kératinocytes dans l'épiderme.

Ces PG et GAG, une fois synthétisés par une cellule, restent dans la matrice extra-cellulaire entourant cette cellule et ne migrent pas ou peu.

Les PG représentent environ 0,2 % du poids sec de la peau, ce qui est peu en comparaison de la quantité de collagène par exemple qui représente plus de 75% de ce poids sec (*The collagens : biochemistry and physiopathology*, E.J. Kucharz, Ed. Springer-Verlag, 1992). Cela ne reflète en rien l'importance physiologique des PG et des GAG.

En effet, par leurs structures osidiques polyanioniques, ces molécules ont la particularité de s'associer très fortement avec des contre-ions (sodium et potassium) et des molécules d'eau. Elles ont la capacité de fixer de l'eau jusqu'à 1000 fois leur volume, formant ainsi des gels. Elles se comportent donc comme des hydratants naturels et minéralisants de l'épiderme, en particulier des cellules de l'épiderme, notamment des cellules germinatives, des membranes basales cellulaires, des annexes cutanées en particulier des follicules pileux et également des matrices extra-cellulaires comme celle de la jonction dermo-épidermique

(JDE). Les PG et les GAG jouent donc un rôle déterminant dans la fonctionnalité de ces cellules et de la matrice sur laquelle ces cellules adhèrent.

Les GAG les plus abondants de la peau sont l'acide hyaluronique (50% de l'acide hyaluronique de l'organisme est dans la peau) et le dermatan sulfate, alors que d'autres sont retrouvés en plus petite quantité comme les
5 chondroïtin-4 et -6-sulfate, l'héparan sulfate et le keratan sulfate. L'acide hyaluronique est sans doute l'agent hydratant de la peau le plus connu. On notera, qu'à la différence des autres GAG, cette molécule n'est pas sulfatée et n'est pas non plus fixée à une protéine porteuse.

10 L'épiderme contient de la chondroïtin-4-sulfate et du keratan sulfate. La jonction dermo-épidermique contient de la chondroïtin-6-sulfate et de l'héparan sulfate, qui sont très importants dans la cohésion entre le derme et l'épiderme. L'acide hyaluronique est localisé principalement dans la couche basale et de façon moindre dans la couche spinieuse (*Age-dependant changes of
15 hyaluronan in human skin, L.J.M. Meyer and R. Stern, , J. Invest. Dermatol., (1994), 102, 385-389).*

On sait aussi que le vieillissement a un retentissement important sur la teneur et la distribution des PG et des GAG dans la peau. L'acide hyaluronique, voit sa distribution épidermique chuter de manière drastique au point de n'être
20 plus détecté dans l'épiderme sénescant. (*Age-dependant changes of hyaluronan in human skin, L.J.M. Meyer and R. Stern, , J. Invest. Dermatol., (1994), 102, 385-389).* De la même manière on note une diminution de la chondroïtin-6-sulfate localisée principalement dans la Jonction Dermo-Epidermique (JDE) (*Patterns of glycosaminoglycan/proteoglycan immunostaining in human skin during ageing,
25 M.D. Willen, J. Invest. Dermatol., (1996), 968-974).*

Le D-xylose est un sucre bien connu de la famille des aldoses à 5 carbones. Pour sa description, ses sources et ses principales propriétés, on pourra se reporter à la publication du Merck Index 20^{ème} édition (1996), n°10220.

Le brevet suisse CH 368 267 décrit des compositions à effet hydratant
30 contenant, en combinaison, un pentose et un acide aminé. Le xylose est cité parmi les pentoses en tant que produit à caractère hygroscopique.

Dans le cadre de la présente invention, on a maintenant découvert de manière surprenante que le D-xylose, ses esters ainsi que les oligosaccharides contenant du xylose permettaient de stimuler de manière importante et
35 significative la synthèse et la sécrétion des PG et des GAG par les kératinocytes humains.

Ainsi, le D-xylose, ses esters et les oligosaccharides contenant du xylose, grâce à leur action stimulante de la synthèse des PG et des GAG par les kératinocytes épidermiques peuvent être utilisés dans des compositions à usage topique cosmétiques ou pharmaceutiques, notamment dermatologiques, permettant, entre autres, de favoriser l'hydratation de la peau, en particulier celle de l'épiderme, mais aussi des tissus possédant un compartiment kératinocytaire de revêtement comme les muqueuses en particulier des lèvres, et également les annexes cutanées en particulier les follicules pileux.

Le D-xylose, ses esters et les oligosaccharides contenant du xylose peuvent être aussi utilisés pour prévenir ou traiter les effets du vieillissement cutané, en particulier les effets sur l'épiderme qui est le siège d'un fort déclin de la teneur en PG et en GAG avec l'âge, s'accompagnant en particulier d'une plus grande sécheresse cutanée.

Le D-xylose ainsi que ses esters et les oligosaccharides contenant du xylose peuvent ainsi être utilisés dans toutes les applications où l'on cherche à améliorer la synthèse des GAG et des PG.

Ainsi, selon l'une de ses caractéristiques, l'invention concerne l'utilisation d'un composé choisi dans le groupe constitué du D-xylose, de ses esters et des oligosaccharides contenant du D-xylose, comme agent cosmétique destiné à stimuler la synthèse et/ou la sécrétion des protéoglycannes (PG) et/ou des glycosaminoglycannes (GAG) par les kératinocytes, notamment les kératinocytes de l'épiderme et des tissus possédant un compartiment kératinocytaire de revêtement tels que les muqueuses, en particulier les lèvres, et les annexes cutanées, en particulier les follicules pileux, ledit agent étant incorporé dans une composition cosmétique comprenant un véhicule cosmétiquement acceptable.

Plus précisément, il est apparu que le D-xylose ainsi que les composés cités précédemment, du fait de leur effet de stimulation de la synthèse des GAG et des PG par les kératinocytes humains normaux permettaient :

- de lutter contre le vieillissement de l'épiderme. Il est en effet connu que le vieillissement de l'épiderme est, pour une part importante, lié à une perte d'acide hyaluronique,

- de lutter contre le dessèchement de la peau lié à une insuffisance de l'action des GAG, en particulier de l'acide hyaluronique. Un tel dessèchement est en particulier observé sur les peaux âgées et est lié essentiellement à une perte d'acide hyaluronique,

- d'améliorer la tonicité de la peau. Il a été en effet observé que l'augmentation de la synthèse des GAG permettait de créer un environnement cellulaire hydraté favorable aux échanges de nutriments, d'ions, de cytokine et de facteurs de croissance sécrétés par des cellules épidermiques. Un tel
5 environnement est favorable aussi à l'élimination des métabolites toxiques. Cet effet se traduit donc par une peau tonique et en bonne santé,

- de maintenir ou restaurer la souplesse et l'élasticité de la peau. Cet effet est lié à la stimulation de la synthèse des GAG qui permet de créer un environnement hydraté pour les constituants matriciels, en particulier au niveau de
10 la jonction dermo-épidermique pour favoriser les micro-déplacements entre les éléments de cette matrice lors d'un stress mécanique. Un tel effet contribue donc à faire une peau plus souple et plus élastique,

- d'améliorer la minéralisation de l'épiderme, rendant ainsi la peau plus saine et améliorant sa vitalité. Cet effet est lié à l'amélioration de la synthèse des
15 GAG qui permet d'assurer une bonne minéralisation de l'épiderme. En effet les GAG, par leurs groupements chargés, peuvent fixer les ions et contribuer à l'osmolarité de l'épiderme. Là encore, une bonne minéralisation de la peau est synonyme de peau saine présentant une bonne vitalité,

- de faciliter les échanges intercellulaires. Cet effet est à rapprocher
20 également de la stimulation de la synthèse des GAG qui permet d'assurer une différenciation correcte de l'épiderme puisqu'une destruction de l'acide hyaluronique provoque une ouverture des espaces intercellulaires et une acantose épidermique. Cet effet permet d'obtenir une peau plus tonique, plus dense et plus compacte,

- d'améliorer la structure tridimensionnelle de la jonction dermo-
épidermique. Ceci est également à relier à l'amélioration de la synthèse des GAG qui permet d'assurer l'organisation spatiale des constituants matriciels en assurant, par exemple, au niveau de la jonction dermo-épidermique, le renforcement de la
25 liaison entre la laminine-6 et le nidogène,

- de faciliter la cicatrisation sans formation de cicatrices, permettant
30 ainsi la réparation de micro-traumatismes épidermiques qui apparaissent lorsqu'il y a rupture de la continuité cutanée. Un tel effet permet de lutter contre les gerçures et l'aspect craquelé de la peau,

- de faciliter la migration des kératinocytes, permettant la formation
35 d'une couche cornée de bonne qualité,

- de moduler l'action des facteurs de croissance et des cytokines produits par les cellules de la peau. Un tel effet permet aux cellules de disposer des signaux dont elles ont besoin pour assurer leur fonction.

Selon l'une de ses autres caractéristiques, l'invention concerne également des utilisations du D-xylose et/ou d'un de ses esters pour la fabrication d'une composition pharmaceutique, notamment dermatologique, destinée à traiter les insuffisances de la synthèse ou de la sécrétion des protéoglycannes (PG) et/ou des glycosaminoglycannes (GAG) par les kératinocytes, en vue de corriger les effets négatifs desdites insuffisances, en particulier d'améliorer l'état fonctionnel des cellules de la peau, notamment de l'épiderme.

Cette composition pharmaceutique pourra, en particulier, être destinée à faciliter la cicatrisation et à réparer les micro-traumatismes épidermiques ou à traiter les ulcérations cutanées, en particulier les ulcérations des jambes ou à réduire les striae distensae de la grossesse.

Selon une variante particulièrement avantageuse, on choisira le D-xylose qui présente l'avantage d'être un produit commercial.

Toutefois, on pourra également recourir à l'un de ses esters, en particulier l'ester de l'acide D-galacturonique.

On pourra également utiliser avantageusement des esters d'acide gras comprenant de 16 à 24 atomes de carbone, en particulier les esters d'acide gras naturels.

Parmi ces esters d'acide gras, on choisira avantageusement les esters des acides palmitique, stéarique, oléique, linoléique, linolénique, arachidonique, érucique, lignocérique.

Ces esters d'acide gras du D-xylose présentent un intérêt tout particulier pour l'invention car, du fait de la présence de la chaîne grasse, ils permettent une meilleure pénétration du xylose dans la peau en rendant l'ensemble du composé lipophile. Par ailleurs, du fait de la présence des estérases dans la peau, le xylose peut se libérer dans la peau, permettant ainsi à ces produits d'avoir les mêmes avantages que le D-xylose sur la synthèse et la sécrétion des GAG.

Une autre famille de composés dont l'utilisation s'avère particulièrement intéressante pour l'invention est constituée de la famille des oligosaccharides contenant du xylose. Par oligosaccharide au sens de l'invention, on entend des chaînes de sucres contenant de 2 à 6 sucres.

On choisira de préférence, selon la présente invention, l'oligosaccharide contenant du xylose parmi les oligosaccharides tels que définis

précédemment comprenant au moins un xylose et comprenant de 1 à 6 sucres. De tels oligosaccharides sont avantageusement choisis parmi le xylobiose, le xylobiose hexaacétate, le méthyl- β -xylobioside, le xylotriose, le xylotétraose, le xylopentaose et le xylohexaose.

5 Les oligosaccharides seront de préférence le xylobiose qui est composé de deux molécules de xylose liées par une liaison 1-4 ainsi que les acétates de xylobiose tels que le xylobiose hexaacétate.

Ces oligosaccharides sont particulièrement intéressants dans le cadre de l'invention car ils peuvent être dégradés progressivement dans la peau par les
10 nombreuses osidases qui s'y trouvent et libérer ainsi du xylose. Ainsi donc, ces oligosaccharides contenant du xylose agissent, en quelque sorte, comme des précurseurs de xylose et constituent de véritables réservoirs de xylose dont la libération se trouvera étalée dans le temps.

Dans les compositions aussi bien cosmétiques que pharmaceutiques de
15 l'invention, le D-xylose ou ses esters ou précurseurs de type oligosaccharide défini précédemment seront avantageusement présents à une concentration comprise entre 0,001 et 5 %, de préférence entre 0,01 et 0,5 % en poids par rapport au poids de ladite composition.

D'une façon générale, les compositions de l'invention seront
20 avantageusement formulées pour une application topique. Il pourra en particulier s'agir d'émulsions, de lotions, de gels, de rouges à lèvres, de mascaras.

Selon une autre variante de l'invention, la composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, pourra comprendre des liposomes, le D-xylose, l'ester de D-xylose ou l'oligosaccharide contenant du xylose, se
25 trouvant soit à l'extérieur desdits liposomes, soit partiellement ou totalement incorporé dans lesdits liposomes.

Enfin, selon une variante particulièrement intéressante de l'invention, le D-xylose ou ses esters ou précurseurs de type oligosaccharide défini précédemment pourront être combinés dans la composition de l'invention avec un
30 certain nombre de principes actifs tels que :

- des sucres aminés, en particulier la D-glucosamine et la D-galactosamine ;
- des acides aminés, en particulier la L-sérine ou tout extrait en contenant, en particulier des extraits d'algues ;
- de l'ascorbate de sodium (vitamine C) et de ses dérivés comme le phosphate, le
35 palmitate, l'acétate ou le propionate ;

- de la vitamine A (appelé aussi rétinol), de ses esters et dérivés en particulier le palmitate, l'acétate et le propionate ;
- de l'acide madécassique, de l'acide asiatique et de leurs dérivés glycosylés ;
- des vitamines du groupe B, en particulier les vitamines B1, B6 et B12 et l'acide folique ;
- de la vitamine PP ;
- de la forskoline, de ses dérivés et des extraits de *coléus forskolii* ;
- de l'acide salicylique et ses dérivés, en particulier ceux à chaînes lipophiles ;
- l'ecdystérone et ses dérivés, en particulier les acétates ;
- des rétinoïdes, en particulier l'acide rétinoïque, le rétinaldéhyde et le rétinylphosphate ;
- des oligo-éléments, tels que la silice et ses dérivés comme le silanol, le magnésium et ses sels, le manganèse et ses sels ;
- des extraits de *Potentilla erecta* ;
- des extraits de fruits, en particulier de pomme et de citron, en particulier l'eau de pomme ou ses polyphénols ;
- des inhibiteurs des phosphodiesterases, en particulier les xanthines ;
- des extraits de *Siegesbeckia orientalis* ou de *Daturoside* ;
- des extraits de *Centella asiatica* enrichi en triterpènes ;
- des extraits de *Bertholletia* ;
- de l'acide chlorogénique, de l'acide caféique, de l'acide sinapique et de l'acide caféoyl quinique ;
- des substances antiradicalaires, en particulier les oligomères procyanidoliques, les extraits de thé vert, de pépins de raisins, l'acide nordihydroguaiarétique (NDGA), les extraits de curcumine et les curcuminoides.

Selon une autre de ses caractéristiques essentielles, l'invention concerne également un procédé de traitement cosmétique ou pharmaceutique selon lequel on cherche à stimuler la synthèse et/ou la sécrétion des protéoglycannes (PG) et/ou des glycosaminoglycannes (GAG). Selon ce procédé, on applique sur la partie du corps concerné une quantité efficace de D-xylose ou d'un de ses esters ou d'un oligosaccharide contenant du D-xylose tels que définis précédemment, pour obtenir la stimulation desdites synthèse et sécrétion.

Les compositions utilisées dans ces procédés de traitement sont celles décrites précédemment.

Selon une autre caractéristique essentielle de l'invention, elle concerne également l'utilisation d'un ester du D-xylose, en particulier de l'ester de l'acide

D-galacturonique, ou d'un des esters d'acide gras du D-xylose tel que défini précédemment ou d'un oligosaccharide contenant du D-xylose, en particulier d'un oligosaccharide tel que défini précédemment, comme agent cosmétique destiné à hydrater la couche basale de l'épiderme.

- 5 Elle concerne également selon un autre aspect, l'utilisation d'un ester du D-xylose, en particulier de l'ester de l'acide D-galacturonique, ou d'un des esters d'acide gras du D-xylose tel que défini précédemment, ou d'un oligosaccharide contenant du D-xylose, en particulier d'un oligosaccharide tel que défini précédemment, pour la fabrication d'une composition pharmaceutique,
10 notamment dermatologique, destinée à traiter les insuffisances de l'hydratation de la couche basale de l'épiderme.

Les exemples suivants sont donnés à titre purement illustratif de l'invention.

15 EXEMPLES

Exemple 1

1.1- Principe général du test.

- Des cultures de kératinocytes humains normaux ont été réalisées in-
20 vitro, en présence de D-xylose, dans un milieu contenant deux traceurs radioactifs qui s'incorporent dans les chaînes osidiques des PG et des GAG lors de la synthèse de ces molécules.

Ces traceurs permettent de mesurer la quantité de PG et de GAG.

- Il existe deux familles de GAG qui diffèrent par leurs chaînes sucrées.
25 L'une est à base d'enchaînement de glucosamines et l'autre à base d'enchaînement de galactosamines. C'est pourquoi on a utilisé deux traceurs radioactifs différents, la ^3H -D-glucosamine et la ^{14}C -D-galactosamine, qui s'incorporent dans les chaînes osidiques des PG et des GAG au cours de leur synthèse. Ce protocole permet de bien évaluer la synthèse de l'ensemble des GAG et, accessoirement, de montrer
30 que le xylose agit de manière globale sur l'ensemble des synthèses de ces familles moléculaires.

1.2- Protocole détaillé de mise en œuvre du test.

Ensemencement des cellules:

- 35 Pour mettre en évidence l'effet du D-xylose, on ensemence 25000 kératinocytes humains normaux dans des puits de culture (plaque de 96 puits

Falcon, 25000 kératinocytes par puits) dans 100 µl de milieu de culture pour kératinocytes (K-SFM, Gibco). Les cellules sont incubées 24 h à 37°C dans une atmosphère saturée en humidité avec 5% de CO₂.

5 Traitement des cellules:

Au bout de ces 24 heures, le milieu d'ensemencement est remplacé par 100 µl de milieu K-SFM avec addition de D-xylose à des concentrations non cytotoxiques de 1, 5 et 10 mM (solution aqueuse de la molécule introduite à 0,1% v/v) avec deux traceurs radioactifs, à savoir la ³H-D-glucosamine et la ¹⁴C-D-galactosamine (4µCi/ml, Amersham). Dans les cultures témoin, la non-utilisation de D-xylose est compensée par un ajout à 0,1% v/v d'eau. Les cultures sont alors incubées 48h à 37°C en atmosphère saturée en humidité et avec 5% de CO₂.

15 Dosage des PG et des GAG sécrétés.

Les surnageants de culture sont collectés, réunis deux à deux pour avoir un volume d'échantillon plus important, et traités avec 200 µl de pronase à 0,2 mg/ml (Sigma) pendant 17h à 37°C afin d'hydrolyser la protéine porteuse et libérer les GAG des PG. L'enzyme est ensuite inactivée par chauffage pendant 20 10 min dans de l'eau bouillante. Puis on revient à température ambiante. Une précipitation sélective des GAG est réalisée avec 40 µl de chlorure de cetylpyridinium (CPC à 100 mg/ml, Sigma) en présence de 40 µl d'un mélange d'acide hyaluronique (Fluka) de dermatan sulfate (Fluka) et de chondroïtin sulfate (Sigma) tous à 2 mg/ml (ce qui fait un ajout d'une solution contenant 6 mg/ml de GAG 25 non radioactifs). On ajoute ces GAG non radioactifs pour déclencher la précipitation et entraîner les GAG radioactifs (qui pris seuls seraient en quantité insuffisante pour précipiter) dans le précipité. Le précipité obtenu est lavé 2 fois avec 400 µl d'une solution de CPC à 10 mg/ml, puis solubilisé dans 500 µl de méthanol (Merck). La radioactivité est finalement mesurée en scintillation liquide 30 avec 10 ml de liquide scintillant (Packard).

Il faut noter que dans l'exploitation des résultats, les GAG dont on a mesuré la synthèse ont deux origines. Ils proviennent à la fois des GAG synthétisés et sécrétés et des PG synthétisés et sécrétés (qui ont subi une hydrolyse par la pronase pour les besoins du dosage).

Dosage des protéines cellulaires:

Afin de ramener la radioactivité à une quantité unitaire de matériel cellulaire, un dosage des protéines cellulaires est effectué. Après élimination du milieu de culture et deux rinçages avec un tampon phosphate pH=7,2 (PBS, Gibco), le tapis cellulaire des puits de culture est dissous dans 30 µl de NaOH 0,1M à 37°C et les plaques agitées pendant 30 mn à 37°C. Dans chaque puits on ajoute 200 µl de réactif à l'acide biccinchoninique/sulfate de Cu⁺⁺ (Kit Sigma). On fait incuber pendant 30 min à 37°C et à l'obscurité. Les protéines que l'on veut doser réduisent les ions cuivrique (Cu⁺⁺) du sulfate de cuivre en ions cuivreux (Cu⁺). Ces derniers forment avec l'acide biccinchoninique des complexes chromogènes absorbant à 570 nm, qui est la longueur d'onde utilisée pour la mesure de la densité optique. Parallèlement, une gamme d'étalonnage est réalisée dans les mêmes conditions expérimentales avec de l'albumine sérique bovine (BSA, Sigma) de 0 à 100 µg/puits, afin de traduire les densités optiques (DO) obtenues avec les protéines cellulaires en µg d'équivalent BSA par puits.

Expression des résultats:

Les quantités de GAG mesurées seront ramenées à une quantité unitaire de protéine (exprimée en µg d'équivalent BSA).

L'activité « A » de stimulation de la sécrétion des GAG est calculée sous forme d'un pourcentage, selon la formule suivante :

$$A = \left(\frac{q_p - q_t}{q_t} \right) \times 100$$

Dans laquelle q_p et q_t, respectivement pour les cultures traitées par le D-xylose et pour les cultures témoin non traitées, représentent la quantité de GAG libérée, exprimée en nombre de désintégrations par minute (dpm) et ramenée à 1 µg de protéine équivalent BSA.

Statistiques:

Le test t de student sera effectué pour déterminer si les sécrétions de PG et de GAG en présence de D-xylose sont significativement stimulées comparées aux cultures témoins, et pour comparer les valeurs de viabilité cellulaire obtenue entre cellules témoins et traitées.

1.3- Produit testé.

D-xylose pur à 99% (SIGMA ; référence : X3877)

1.4- Résultats du test.

5

Stimulation de synthèse et de la sécrétion des GAG et des PG par le D-xylose.

En utilisant la ^3H -D-glucosamine comme traceur de la synthèse des PG et des GAG.

10

D-xylose en mM	GAG dpm/ μg de protéine	A(%)	test t de Student valeur de p
0	1387 \pm 116		
1	2148 \pm 160	55	<0,0001 (S)
5	2661 \pm 202	92	<0,0001 (S)
10	2950 \pm 262	113	<0,0001 (S)

En utilisant la ^{14}C -D-galactosamine comme traceur de la synthèse des PG et des GAG.

D-xylose en mM	GAG dpm/ μg de protéine	A(%)	test t de Student valeur de p
0	102 \pm 8		
1	136 \pm 12	34	<0,0001 (S)
5	209 \pm 15	105	<0,0001 (S)
10	250 \pm 28	145	<0,0001 (S)

15

S: différences significatives entre culture témoins et traitées ($p < 0,05$)

NS: différences non significatives entre témoins et traités ($p > 0,05$)

1-5- Analyse et discussion des résultats.

20

Il apparaît, à la lecture des tableaux, une augmentation importante et significative des GAG radioactifs sécrétés dans les cultures traitées par le D-xylose par comparaison avec les cultures témoins.

On voit que le D-xylose stimule très fortement la synthèse, ainsi que la sécrétion extracellulaire, des PG et des GAG par les kératinocytes de l'épiderme humain et ce, quel que soit le traceur radioactif utilisé pour suivre cette synthèse.

- Compte tenu des propriétés déjà décrites des PG et des GAG, le
- 5 D-xylose apparaît comme un agent particulièrement intéressant en cosmétique et en pharmacie en stimulant la synthèse et la sécrétion des PG et des GAG, et permettant de ce fait d'obtenir une restauration ou une régulation de l'hydratation de l'épiderme et une meilleure fonctionnalité des cellules épidermiques.

10 **Exemple 2** : Emulsion hydratante anti-âge.

D-xylose	...0,2g
Céramides de blé	...0,2g
Protéines de blé	...1g
Extrait de pomme	...1g
Palmitate de vitamine A	...0,01g
Acétate de vitamine E	...0,1g
Excipient pénétrant avec conservateurs et parfums	...qsp 100g

- Cette émulsion est utilisée en application topique quotidienne sur le visage. Cette préparation nourrissante améliore l'hydratation cutanée, la finesse de
- 15 la peau, le grain de la peau et atténue les rides.

Exemple 3 : Gel hydratant raffermissant.

D-xylose	...0,3g
Extrait d'algue rouge	...0,5g
Extrait de Centella asiatica	...0,1g
Extrait de Bertholletia	...0,05g
Vitamine C magnésium phosphate	...0,1g
Excipient avec conservateurs et parfums	...qsp 100g

- 20 Ce gel hydratant est utilisé en application topique quotidienne sur le visage, le cou et le buste. Il exerce un effet tenseur sur la peau et en améliore la souplesse.

Exemple 4 : Gel liposomal hydratant et réparateur.

D-xylose	...0,2g
Lécithine de soja	...2g
Protéines de blé	...3g
Acétate de vitamine A	...0.01g
α -tocophérol	...0,01g
Excipient avec conservateurs et parfums	...qsp 100g

5 Ce gel liposomal est utilisé en application quotidienne, de préférence le soir et sur le visage. Cette composition améliore la souplesse de la peau et son hydratation pour sa régénération.

Exemple 5 : Lotion hydratante et tonifiante.

D-xylose	...0,2g
Extrait de Panax ginseng	...0,2g
AMP cyclique	...0,05g
Théophilline	...0,1g
Excipient avec conservateurs et parfums	...qsp 100g

10

Cette lotion hydratante est utilisée en application topique quotidienne sur le visage de préférence le matin pour une peau plus belle, plus éclatante.

Exemple 6 : Mascara hydratant.

15

D-xylose	...0,3g
Acide hyaluronique	...0,5g
Pigments colorés	...10g
Cires	...30g
Excipient	...qsp 100g

Ce maquillage traitant pour le visage permet d'hydrater la peau et de l'assouplir tout en masquant les ridules superficielles pour un aspect plus soyeux..

Exemple 7 : Gel liposomal hydratant et réparateur.

D-xylose	...0,5g
Phosphate de vitamine E	...1g
Oxydes de fer	...8g
Billes de nylon Orgasol	...3g
Excipient émulsion	...qsp 100g

Ce maquillage de soin pour le visage en application quotidienne permet d'assouplir la peau et de l'hydrater tout en la protégeant.

Exemple 8 : Fluide protecteur

xylose : 0,5
céramide 3 : 0,02
acétate de DL alpha tocophérol : 0,2
méthoxycinnamate d'octyle : 7,5
uvinul M40® : 2,5
excipient gel fluide avec conservateur qsp 100 g

Ce produit présente une nette activité hydratante et raffermissante de la peau, lié à l'action d'augmentation de la synthèse des GAG.

Exemple 9 : émulsion crème douce

xylose : 0,5
céramide 3 : 0,02
peptides de lupin : 3
Oligomères procyanidoliques (OPC) : 0,5
excipient crème avec conservateurs et parfums qsp 100 g

Ce produit présente une nette activité hydratante et raffermissante de la peau, lié à l'action d'augmentation de la synthèse des GAG.

REVENDEICATIONS

1. Utilisation d'un composé choisi dans le groupe constitué du D-xylose, de ses esters et des oligosaccharides conteant du D-xylose, comme agent cosmétique destiné à stimuler la synthèse et/ou la sécrétion des protéoglycannes (PG) et/ou des glycosaminoglycannes (GAG) par les kératinocytes, notamment les kératinocytes de l'épiderme et des tissus possédant un compartiment kératinocytaire de revêtement tels que les muqueuses, en particulier les lèvres, et les annexes cutanées, en particulier les follicules pileux, ledit agent étant incorporé dans une composition cosmétique comprenant un véhicule cosmétiquement acceptable.

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit agent cosmétique contribue à au moins une des activités suivantes :

- lutter contre le vieillissement de l'épiderme,
- lutter contre le dessèchement de la peau lié à une insuffisance de l'action des GAG, en particulier de l'acide hyaluronique,
- améliorer la tonicité de la peau,
- maintenir ou restaurer la souplesse et l'élasticité de la peau,
- améliorer la minéralisation de l'épiderme, rendant ainsi la peau plus saine et améliorant sa vitalité,
- faciliter les échanges intercellulaires,
- améliorer la structure tridimensionnelle de la jonction dermo-épidermique,
- faciliter la cicatrisation sans formation de cicatrices, permettant ainsi la réparation de micro-traumatismes épidermiques,
- faciliter la migration des kératinocytes, permettant la formation d'une couche cornée de bonne qualité,
- moduler l'action des facteurs de croissance et des cytokines produits par les cellules de la peau.

3. Utilisation du D-xylose et/ou d'un de ses esters pour la fabrication d'une composition pharmaceutique, notamment dermatologique, destinée à traiter les insuffisances de la synthèse ou de la sécrétion des protéoglycannes (PG) et/ou des glycosaminoglycannes (GAG) par les kératinocytes, en vue de corriger les effets négatifs desdites insuffisances, en particulier d'améliorer l'état fonctionnel des cellules de la peau, notamment de l'épiderme.

4. Utilisation selon la revendication 3, caractérisée en ce que ladite composition pharmaceutique, notamment dermatologique est destinée à faciliter la cicatrisation et à réparer les micro-traumatismes épidermiques ou à traiter les ulcérations cutanées, en particulier des ulcérations des jambes, ou à réduire les striae distensae de la grossesse.

5. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que ledit composé est le D-xylose.

6. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que ledit composé est un ester de l'acide D-galacturonique.

7. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que ledit composé est un ester d'acide gras comprenant de 16 à 24 atomes de carbone, en particulier un ester d'un acide gras naturel.

8. Utilisation selon la revendication 7, caractérisée en ce que ledit acide gras est choisi dans le groupe constitué des acides palmitique, stéarique, oléique, linoléique, linolénique, arachidonique, érucique, lignocérique.

9. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que ledit composé est un oligosaccharide comprenant au moins un xylose et comprenant de 1 à 6 sucres, choisi dans le groupe constitué du xylobiose, du xylobiose hexaacétate, du méthyl- β -xylobioside, du xylotriose, du xylo tétraose, du xylopentaose et du xylohexaose.

10. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que ledit composé est présent dans ladite composition à une concentration comprise entre 0,001 et 5 %, de préférence entre 0,01 et 0,5 %, en poids par rapport au poids de ladite composition.

11. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que ladite composition est formulée pour une application topique.

12. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que ladite composition contient des liposomes, ledit composé se trouvant soit à l'extérieur desdits liposomes, soit partiellement ou totalement incorporé dans lesdits liposomes.

13. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 12, caractérisée en ce que ladite composition contient en outre au moins un autre principe actif choisi dans le groupe constitué :

- des sucres aminés, en particulier la D-glucosamine et la D-galactosamine ;

- des acides aminés, en particulier la L-sérine ou tout extrait en contenant, en particulier des extraits d'algues ;

- de l'ascorbate de sodium (vitamine C) et de ses dérivés comme le phosphate, le palmitate, l'acétate ou le propionate ;
- de la vitamine A (appelé aussi rétinol), de ses esters et dérivés en particulier le palmitate, l'acétate et le propionate ;
- 5 - de l'acide madécassique, de l'acide asiatique et de leurs dérivés glycosylés ;
- des vitamines du groupe B, en particulier les vitamines B1, B6 et B12 et l'acide folique ;
- de la vitamine PP ;
- de la forskoline, de ses dérivés et des extraits de *coléus forskolii* ;
- 10 - de l'acide salicylique et ses dérivés, en particulier ceux à chaînes lipophiles ;
- l'ecdystérone et ses dérivés, en particulier les acétates ;
- des rétinoïdes, en particulier l'acide rétinoïque, le rétinaldéhyde et le rétinylphosphate ;
- des oligo-éléments, tels que la silice et ses dérivés comme le silanol, le magnésium et ses sels, le manganèse et ses sels ;
- 15 - des extraits de *Potentilla erecta* ;
- des extraits de fruits, en particulier de pomme et de citron, en particulier l'eau de pomme ou ses polyphénols ;
- des inhibiteurs des phosphodiésterases, en particulier les xanthines ;
- 20 - des extraits de *Siegesbeckia orientalis* ou de *Daturoside* ;
- des extraits de *Centella asiatica* enrichi en triterpènes ;
- des extraits de *Bertholletia* ;
- de l'acide chlorogénique, de l'acide caféique, de l'acide sinapique et de l'acide caféoyl quinique ;
- 25 - des substances antiradicalaires, en particulier les oligomères procyanidoliques (OPC), les extraits de thé vert, de pépins de raisins, l'acide nordihydroguaiarétique (NDGA), les extraits de curcumine et les curcuminoides.

14. Procédé de traitement cosmétique destiné à stimuler la synthèse et la sécrétion des protéoglycannes (PG) et/ou des glycosaminoglycannes (GAG),

30 caractérisé en ce qu'il comprend l'application d'une quantité cosmétiquement efficace d'un composé choisi dans le groupe constitué du D-xylose, de ses esters, notamment l'ester de l'acide D-galacturonique et les esters d'acides gras du D-xylose tels que définis dans la revendication 7 ou 8 et des oligosaccharides contenant du D-xylose, notamment des oligosaccharides tels que définis dans la

35 revendication 9, pour obtenir la stimulation desdites synthèse et sécrétion, ledit composé étant contenu dans un excipient cosmétiquement acceptable.

15. Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que ledit composé est présent dans la composition à une concentration comprise entre 0,01 et 5 % en poids, de préférence entre 0,01 et 0,5 % en poids.

5 16. Utilisation d'un ester du D-xylose, en particulier de l'ester de l'acide D-galacturonique, ou d'un des esters d'acide gras du D-xylose tel que défini dans la revendication 7 ou 8, ou d'un oligosaccharide contenant du D-xylose, en particulier d'un oligosaccharide tel que défini dans la revendication 9, comme agent cosmétique destiné à hydrater la couche basale de l'épiderme.

10 17. Utilisation d'un ester du D-xylose, en particulier de l'ester de l'acide D-galacturonique, ou d'un des esters d'acide gras du D-xylose tel que défini dans la revendication 7 ou 8, ou d'un oligosaccharide contenant du D-xylose, en particulier d'un oligosaccharide tel que défini dans la revendication 9, pour la fabrication d'une composition pharmaceutique, notamment dermatologique, destinée à traiter les insuffisances de l'hydratation de la couche basale de
15 l'épiderme.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national Application No

PCT/FR 98/02382

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K7/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CH 368 267 A (CHEM. FABRIK PROMONTA G.M.B.H.) 15 May 1963 see claims see page 1, line 20 - line 53 see page 2, line 47 - line 81 ---	1-3,5, 10,11,13
A	CH 642 851 A (BEREMA SA) 15 May 1984 see the whole document ---	1,3,5, 10-12
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 9633 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class D17, AN 96-329415 XP002071196 & JP 08 151313 A (KANEBO LTD) see abstract -----	1

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 February 1999

Date of mailing of the international search report

15/02/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alvarez Alvarez, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

national Application No

PCT/FR 98/02382

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CH 368267	A	NONE	
CH 642851	A	15-05-1984	NONE

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Recherche Internationale No

PCT/FR 98/02382

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 6 A61K7/48		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 6 A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	CH 368 267 A (CHEM. FABRIK PROMONTA G.M.B.H.) 15 mai 1963 voir revendications voir page 1, ligne 20 - ligne 53 voir page 2, ligne 47 - ligne 81 ---	1-3,5, 10,11,13
A	CH 642 851 A (BEREMA SA) 15 mai 1984 voir le document en entier ---	1,3,5, 10-12
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 9633 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class D17, AN 96-329415 XP002071196 & JP 08 151313 A (KANEBO LTD) voir abrégé -----	1
<input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 8 février 1999		Date de réception du présent rapport de recherche internationale 15/02/1999
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Alvarez Alvarez, C

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

ande Internationale No

PCT/FR 98/02382

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
CH 368267	A	AUCUN	
CH 642851	A	15-05-1984	AUCUN